

Compsn. for percutaneous admin. - comprises indomethacin or diazepam, as well as other organic species

Patent Number : JP63225316

International patents classification : A61K-031/40 A61K-047/00

• Abstract :

JP63225316 A A compsn. comprises, (a) indomethacin or diazepam; (b) at least one of 1-nonene, p-methane, alpha-terpinene, n-butyl-cyclohexane, t-butylcyclohexane, dipentene, pinane ethylcyclohexane, biphenyl, n-butylbenzene, myrcene, methylcyclopentadiene dimer, cis-1, 3-dimethylcyclohexane, dicyclohexyl, dimethylnaphthalene, p-cymene, dicyclopentadiene, 1,5-cyclooctadiene, cyclooctane, isooctane, 1-phenyl-1-cyclohexane and/or 1-dodecene; and (c) at least one dissolving agent of lower alcohols, glycols and/or pyrrolidones.

Dissolving agents are lower alcohols such as (m)ethanol, n-butyl alcohol and isoamyl alcohol, glycols such as propylene glycol and ethylene glycol, or pyrrolidones such as N-methylpyrrolidone, N-butylpyrrolidone and n-t-butylpyrrolidone. (2) Pref. proportion of the components (b) and (c) is 10,90-30,30. Pref. proportion of the component (a) is 0.2-10 wt.% of the whole compsn.

USE/ADVANTAGE Compsn. increases percutaneous absorption of indomethacin and diazepam. (0/0)

• Publication data :

Patent Family : JP63225316 A 19880920 DW1988-43 5p * AP:

1987JP-0001329 19870107

Priority n° : 1986JP-0251127 19861021; 1987JP-0001329

19870107

Covered countries : 1

Publications count : 1

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (NITL) NITTO ELECTRIC IND CO

• Accession codes :

Accession N° : 1988-304731 [43]

Sec. Acc. n° CPI : C1988-135077

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B06-D01 B06-D07

B07-D02 B09-D02 B10-E04C B10-E04D

B10-J02 B12-M02F

Derwent Classes : B02

Compound Numbers : R01255-M R02058-

M R12843-M R11709-M R14784-M

R14785-M R00763-M R04802-M R14787-

M R00690-M R00416-M R14788-M

R01196-M R01342-M R06215-M 8843-

23202-M R14789-M R14790-M 8843-

23201-M R14786-M R14791-M R01119-M

R14319-M R00594-M 8843-23203-M

R00137-M R00822-M 8843-23204-M

• Update codes :

Basic update code : 1988-43

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-225316

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/405
31/55

識別記号

ADA
AAH
ABE

庁内整理番号

7330-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)9月20日

7431-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 外皮投与用組成物

⑯ 特 願 昭62-1329

⑰ 出 願 昭62(1987)1月7日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)10月21日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭61-251127

㉑ 発 明 者 堀 光 彦 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

㉒ 発 明 者 村 岡 崇 光 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

㉓ 発 明 者 渡 辺 重 行 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

㉔ 出 願 人 日 東 電 工 株 式 会 社 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

㉕ 代 理 人 弁 理 士 高 島 一

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

外皮投与用組成物

2. 特許請求の範囲

下記①成分、②成分および③成分を含有してなる外皮投与用組成物。

① インドメタシンまたはジアゼパム。

② 1-ノネン

p-メンタン

α-テルピネン

n-ブチルシクロヘキサ

l-ブチルシクロヘキサ

ジメンテン

ピナン

エチルシクロヘキサ

ビフェニール

n-ブチルベンゼン

ミルセン

メチルシクロペンタジエンダイマー

シス-1,3-ジメチルシクロヘキサ

ジシクロヘキシル

ジメチルナフタレン

p-シメン

ジシクロペンタジエン

1,5-シクロオクタジエン

シクロオクタン

イソオクタン

1-フェニル-1-シクロヘキサン

1-ドデセン

から選ばれる少なくとも一種の化合物。

③ 低級アルコール、グリコール類およびピロリド
ン類から選ばれる少なくとも一種の溶解剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、インドメタシンまたはジアゼパムを
生体内へ効率よく経皮吸収させるための外皮投与
用組成物および経皮吸収を促進する方法に関する。

(従来の技術)

従来、薬物を外皮に投与する場合は殺菌、消毒、
鎮痛、鎮痒、消炎など外皮またはその直下の皮下

組織等、局所的に作用することを目的とするものであった。また、全身的作用を目的とする場合は、経口や注射による投与が従来よりおこなわれてきた。

ところが、経口投与の場合は、吸収後、肝一次代謝を受けやすいことや、吸収が不十分であったり、また効果の持続を図るには一次的に、必要以上に高濃度の体内濃度になる欠点があった。また、インドメタシンのように、経口投与によって、副作用として胃腸障害を生起する例もある。

一方、注射による投与は速やかな吸収が得られるが、医師等の専門家を必要とする。

近年、上記副作用や欠点を改善するため、全身作用を目的とする経皮投与が提案されている。薬物を経皮投与した場合、薬効の持続化が容易であること、薬物の生体内コントロールが可能になることや皮膚組織から血流に入るため肝一次代謝を受けにくいなどの利点がある。しかしながら、正常皮膚は本来、異物の生体内への侵入を防ぐバリアー機能を持っているため、皮膚を経由して薬物

を投与するのは局所作用を目的とする投与に限られていた。そのため、全身作用を目的とする場合には、経皮吸収促進剤が必要であり、近年各種のものが提案されているが、効果・安全性・使用感の点で、未だ十分とはいえない。特に、従来の経皮吸収促進剤は、インドメタシンおよびジアゼパムに対しては効果が少ない。また、インドメタシンに関しては炭素数10のテルペノイド類を溶解補助剤として使用することが提案されているが（特開昭58-189115号公報）インドメタシンの溶解度を高めて含有量を向上させることを目的としたもので、直接的にインドメタシンの吸収促進を目的としたものではない。また、本願出願人は、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数5~20の飽和炭化水素、炭素数12~18の脂肪族カルボン酸のアルコールエステル及びエーテルと低級アルコールとを組み合わせた組成物を提案しており、この組成物によっても薬物の経皮吸収が促進されることを開示しているが（特開昭58-55411公報）、インドメタシンおよびジア

ゼパムに関して、さらに優れた経皮吸収を促進する組成物が提案されている。

（発明が解決しようとする問題点）

本発明の目的は、インドメタシンおよびジアゼパムの経皮吸収を高めうる外皮投与用組成物を提供することである。

本発明の他の目的は、インドメタシンおよびジアゼパムの経皮吸収を高める方法を提供することである。

（問題点を解決するための手段）

本発明者らは、かかる目的を達成するために鋭意研究した結果、インドメタシンおよびジアゼパム（①成分）という特定の薬物が、特開昭58-55411公報には全く開示のない後述する特定化合物（②成分）と低級アルコール、グリコール類およびピロリドン類から選ばれた少なくとも1種の溶解剤（③成分）とよりなる組成物の存在下に経皮投与すると、速やかに経皮的に血流中へ吸収されること、および当該②成分および③成分よりなる組成物がインドメタシンまたはジアゼパム

を製剤化するに当たっての基剤の一要素として使用しうることを見出した。

本発明はかかる新知見に基づいて完成されたものであり、下記①成分、②成分および③成分を含有してなる外皮投与用組成物を提供するものである。

①インドメタシンまたはジアゼパム。

②1-ノネン、p-メンタン、 α -テルピネン、n-ブチルシクロヘキサン、i-ブチルシクロヘキサン、ジペンテン、ピナン、エチルシクロヘキサン、ピフェニール、n-ブチルベンゼン、ミルセン、メチルシクロペンタジエンダイマー、シス-1,3-ジメチルシクロヘキサン、ジシクロヘキシル、ジメチルナフタレン、p-シメン、ジシクロペンタジエン、1,5-シクロオクタジエン、シクロオクタン、イソオクタン、1-ドデセン、1-フェニル-1-シクロヘキサンから選ばれる少なくとも一種の化合物。

③低級アルコール、グリコール類およびピロリドン類から選ばれる少なくとも1種の溶解剤。

本発明における溶解剤としては、低級アルコ

ル、グリコール類およびピロリドン類から選ばれる少なくとも一種が使用される。

低級アルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、*i*-*s*o-*n*-プロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*i*-*s*o-*n*-ブチルアルコール、*s*-*e*-*c*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール、*n*-アミルアルコール、*i*-*s*o-*n*-アミルアルコールなどの炭素数1～5の脂肪族1価アルコールが好適なものとして挙げられる。

グリコール類としてはプロピレングリコールやエチレングリコールなどの如きアルキレングリコール（アルキレン部分は炭素数2または3のものが好ましい）が好適なものとして挙げられる。

ピロリドン類としては*N*-メチルピロリドンなどのようにアルキル置換ピロリドンが好適であり、置換基としてのアルキル基としては、たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-*s*o-*n*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-*e*-*c*-ブチル、*t*-ブチル等のような炭素数1～4の低級アルキル基が好ましい。

は一般に外科用粘着テープで固定することによって外皮に適用される。また、ゲル剤としては、たとえばジベンジリデンソルビトール（例、ゲルオールD（新日本理化社製））を用いてゲル状となし、支持体上に展着したものなどがあげられる。また粘着テープ剤の粘着性基剤としては、アクリル系共重合物、ポリビニルエーテル化合物、ゴム系粘着性混合物など自体既知のものが挙げられる。その他の外用製剤も自体既知の手段にて容易に調製することができる。

〔実施例〕

以下実施例、実験例などによって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらによって何等限定されるものではない。

実施例1～28

- (1) ①成分 1 重量%
- (2) ②成分 10 重量%
- (3) ③成分 89 重量%

(1)、(2)及び(3)として第1表に示したものを各々を用いて、まず(1)、(2)を混合し、さらに(3)を加える

本発明組成物における各成分の配合割合は、好ましくは次の通りである。すなわち、①成分と②成分との重量比は通常5：95～75：25であり、好ましくは10：90～30：70である。また、①成分の配合量は、所望の薬効を奏するのに十分な量であればよく、それは患者の体重、症状などによって異なるものであり、これら条件に応じて適宜選択すればよく、②成分および③成分の合計に対して、好ましくは、0.01～20重量%、特に好ましくは0.2～10重量%である。なお、本発明組成物の皮膚塗布面積を増減することによって、薬物の使用量を調整できるので、かならずしも上記の配合量に限定されるものではない。

本発明に係る外用医薬組成物は、そのまま、あるいは製薬上許容される既知の成分などを添加して、軟膏剤、硬膏剤、ローション剤、粘着テープ剤、含浸剤、ゲル剤などの非乳化性の外用製剤として外皮に投与される。含浸剤としては、たとえば、当該組成物を適当な吸着体（ガーゼ、ろ紙、多孔質膜等）に吸着させたものが挙げられ、これ

ことによって調製した。

比較例1～2

- (1) ①成分 1 重量%
- (2) *n*-ヘキササン 10 重量%
- (3) ③成分 89 重量%

(1)、(2)及び(3)として第1表に示したものを各々を用いて、まず(1)、(3)を混合し、さらに(2)を加えることによって調製した。

対照処方

- (1) 薬物 1 重量%
- (2) ③成分 99 重量%

(1)と(2)を混合することにより調製した。

実験例1

実施例1～28および比較例1～2の組成物における①成分、即ち薬物の皮膚透過量を切除したラット腹部皮膚を使用して測定し、第1表には実施例1～28の結果を、また第2表には比較例1～2の結果を示した。

なお、第1表および第2表中の促進率は次のことを意味する。

$$\text{促進率} = A / B$$

A: 実施例処方における薬物の皮膚透過量

B: 対照処方における薬物の皮膚透過量

(測定方法)

皮膚の表側に相当する部分が上記組成物と接し、皮膚の裏側に相当する部分が生理食塩水に接するようにラット皮膚をガラス製透過セルに取りつけ、生理食塩水中に透過してきた薬物を高速液体クロマトグラフィーにて定量した。なお、インドメタシンは4時間後、ジアゼパムは24時間後に測定した。

(作用・効果)

本発明で使用する④成分および⑤成分よりなる組成物の存在下、インドメタシンまたはジアゼパムを外皮投与すれば、これら薬物の経皮吸収が著しく促進されるものであり、本発明の組成物を経皮投与すればインドメタシンおよびジアゼパムが速やかに経皮吸収される。

従って、本発明に従えば医師等の専門家を必要とせず、また胃腸障害を来すことなく、さらには

肝一次代謝をうけることなくインドメタシンおよびジアゼパムが、速やかにかつ持続的に血中に吸収されてその目的とする薬理活性が達成される。

(以下余白)

第1表

実施例	①成分	②成分	③成分	促進率
1	インドメタシン	α-メチルピロリドン	1-ノネン	17.1
2	"	"	β-メンタン	27.9
3	"	"	α-チルピネン	29.3
4	"	"	α-ブチルシクロロヘキサン	22.9
5	"	α-プロピルアルコール	1-ブチルシクロロヘキサン	25.0
6	"	"	ジベンチン	27.9
7	"	"	ピナン	32.9
8	"	"	エチルシクロロヘキサン	30
9	"	プロピレングリコール	ピフェニール	8.3
10	"	エチルアルコール	α-ブチルベンゼン	22.5
11	"	"	シルセン	21.7
12	"	"	メチルシクロペンタジエンダイマー	15.8
13	"	"	シス-1,3-ジメチルシクロロヘキサン	20.0
14	"	1-ブチルアルコール	ジシクロロヘキシル	10.0
15	"	"	ジメチルナフタレン	7.3
16	"	"	α-シメン	6.6
17	"	"	ジシクロペンタジエン	16.7
18	ジアゼパム	α-メチルピロリドン	1,5-シクロオクタジエン	5.2
19	"	"	シクロオクタジエン	3.5
20	"	"	イソオクタジエン	2.4
21	"	"	1-ブチルシクロロヘキサン	5.3
22	"	"	β-メンタン	4.5
23	"	エチルアルコール	1-ドデセン	2.0
24	"	"	α-チルピネン	3.9
25	"	"	α-ブチルシクロロヘキサン	2.7
26	"	"	ジベンチン	2.3
27	"	イソアミルアルコール	ピナン	3.3
28	"	"	1-フェニル-1-シクロロヘキサン	5.1

第2表

比較例	①成分	②成分	促進率
1	インドメタシン	エチルアルコール	4.4
2	ジアゼパム	"	1.5

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

A 61 K 47/00

識別記号

3 0 6

3 1 0

3 2 2

庁内整理番号

E-6742-4C

E-6742-4C

E-6742-4C

⑫発 明 者 佐 藤 進 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会
社内

⑫発 明 者 丸 山 幸 治 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会
社内